AUS DEM NEUROLOGISCHEN AMBULATORIUM DER
MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK BASEL
(VORSTEHER: PROFESSOR DR. ROBERT BING)

Entwicklung der Kenntnisse
über die
Pathogenese der Rückenmarkserkrankungen
bei der Perniciösen Anämie

INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Elchonon Ajnbinder
aus Pinsk (Polen)

1937

DRUK. WILKOWICZ, PIŃSK.

AUS DEM NEUROLOGISCHEN AMBULATORIUM DER
MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK BASEL
(VORSTEHER: PROFESSOR DR. ROBERT BING)

Entwicklung der Kenntnisse
über die
Pathogenese der Rückenmarkserkrankungen
bei der Perniciösen Anämie

INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Elchonon Ajnbinder
aus Pinsk (Polen)

1937

DRUK. WILKOWICZ, PINSK.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor Dr. Robert Bing.

Tag der Promotion 19.XII.-1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet.

Disposition.

1) Einleitung: Allgemeines über Perniciöse Anämie.
2) Die Myelopathien bei P. A. und die Pathogenese in historischer Entwicklung.
    a) Theorie der spinalen Blutungen.
    b) „ der Entzündung des Rückenmarkes.
    c) „ der kombinierten Systemerkrankung.
    d) „ der Erweichung des Rückenmarkes.
3) Therapeutische Ergebnisse der Lebertherapie.
4) Zusammenfassung.

1. Allgemeines über perniciöse Anämie.

Die perniciöse Anämie beginnt langsam, schleichend, nachdem die Patienten schon viele Monate vorher anämisch aussahen.

Initialerscheinungen bestehen in dyspeptischen Zuständen: Neigung zu Diarrhöen und Appetitlosigkeit, die gleichen Symptome wie bei jeder Anämie. Die sog. Huntersche Zunge ist in 50% der Fälle vorhanden. Bei dieser Glossitis treten zwei Arten von Veränderungen der Zunge auf: 1) Rötung mit Bläschenbildung, die das Gefühl von Wundsein der Zungenspitze erzeugen und das Essen erschweren, und 2) Atrophie der Papillae fungi- u. filiformes, so dass die Zunge glatt, glänzend wie poliert aussieht.

Seitens des nervösen Apparates besteht eine Schwäche und eine leichte neuritisartige Schmerzhaftigkeit in den Beinen und Armen, gelegentlich auch Steifigkeit und Parästhesien der Beine, Finger und Zehen. Selten bilden Blasen- und Darmstörungen die Initialerscheinungen.

Objektiv fällt die starke Blässe der Haut und der Schleimhäute auf. In den typischen Fällen treten die durch das Grundleiden bedingten Erscheinungen in den Vordergrund, wie allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen, Kurzatmigkeit und Ohrensausen.

Die spinalen Symptome sind oft nur sehr geringfügig: es handelt sich manchmal lediglich um Parästhesien, wobei Veränderungen im Rückenmark bestehen können, ohne dass sich klinische Symptome intra vitam bemerkbar machen.

Das Frühstadium der perniciösen Anämie kann jahrelang dauern, dann aber geht die Krankheit unmerklich in das anämische Stadium über. Es bestehen zunächst Akroparästhesien wie Stechen, Kribbeln und Ameisenlaufen in den Händen, Fingern, Füssen und Zehen, die allmählich ascendieren und auf Arme und Beine sich ausbreiten. Auch pseudotabische Symptome in Gestalt von Gürtelgefühl, Blasenstörungen u.s.w. können vorhanden sein. Die oberen Extremitäten zeigen geringe oder mässige Schwäche, leichte Ataxie und Intentionstremor. Die unteren Extremitäten zeigen ebenfalls Sensibilitätsstörungen, wie Ataxie mit Schwindelgefühl und Unsicherheit beim Gehen, sog. „betrunkener Gang", und Hinstürzen beim Rombergschen Versuch. Die Bauchdecken-, Periost- u. Sehnenreflexe schwinden in der Regel nicht. In manchen Fällen aber fehlen sie oder sind gesteigert. Die elektrische Erregbarkeit ist in vorgerückten Fällen in den paretischen Muskeln oft stark herabgesetzt. Die Parese kann schlaff oder spastisch oder kombiniert sein. Eine Herabsetzung des Lagegefühls in den Fingern und Zehen ist oft nachweisbar.

Intestinaltraktus: Achylia gastrica findet man in 100% der Perniciosafälle mit spinalen Symptomen, so dass diesem Faktor eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben werden muss. Dyspeptische Erscheinungen in Form von Diarrhöen, Appetitlosigkeit bestehen in dem vorgerückten Stadium fast immer. Fiebersteigerungen meist bis 38,5° kommen vorübergehend, wie auch direkt durch die Krankheit bedingt, vor.

Der Urin ist dunkel gefärbt. Urobilin u. Urobilinogen sind besonders während des vermehrten Blutzerfalles häufig erhöht.

Die Diagnose der perniciösen Anämie ist nur auf Grund des Blutbildes zu stellen.

Blutbild: Es besteht eine hochgradige Anämie, wobei die Zahl der roten Blutkörperchen oft bis auf eine Million und selbst bis auf 500.000 herabgesetzt ist. Im Gegensatz zu den sekundären Anämien ist hier der Hämoglobingehalt nicht in demselben Masse vermindert. Die roten Blutkörperchen erscheinen daher zum Teil hämoglobinreicher als in der Norm und färben sich deshalb mit Eosin abnorm stark. Der Färbeindex der Erythrocyten ist also grösser als normal d. h. grösser als 1. Dieses Verhalten ist besonders charakteristisch für die perniciöse Anämie. Die roten Blutkörperchen sind ausserdem von sehr verschiedener Grösse und Form (Poikilocytose). Charakteristisch ist das Vorhandensein von Megalocyten und besonders sehr grossen kernhaltigen roten Blutkörperchen (Megaloblasten). Im Gegensatz zur sekundären Anämie sind die Leukocyten vermindert, desgleichen die Blutplättchen. Nicht selten werden im Blute Normocyten und Normoblasten gefunden, ihre Zahl ist aber, wenn sie überhaupt vorhanden sind, gering. Die Gerinnbarkeit des Blutes ist vermindert, das Blutserum ist im Gegensatz zu den sekundären Anämien von goldgelber Farbe (Naegeli).

Die Herzdämpfung ist nicht selten verbreitert, regelmässig ist ein akzidentelles Geräusch hörbar, der Puls ist beschleunigt. Zeichen hämorrhagischer Diathese wie Epistaxis, Menorrhagien und Netzhautblutungen stellen sich sehr häufig ein, ebenso geringe Milzvergrösserung. Drüsenschwellungen werden fast nie beobachtet.

2. Die Myelopathien bei P. A. und die Pathogenese in historischer Entwicklung.

Im Jahre 1883 in der Sitzung des Allg. Vereins zu Köln a. Rh. referierte *Lichtenstern* über progressive perniciöse Anämie bei Tabeskranken:

In zwei bereits Monate lang auf der medizinischen Abteilung befindlichen Fällen fortgeschrittener Tabes dorsalis entwickelte sich allmählich der vollständige Symptomenkomplex der sog. essentiellen Anämie, welche in beiden Fällen die Todesursache bildete.

Bei der Sektion, die vor allem die Hinterstrangsdegeneration bestätigte, fehlte nicht die der essentiellen Anämie charakteristische Anämie des Herzmuskels, der Niere und des Knochenmarkes.

In beiden Fällen fehlte jeder Anhaltspunkt für vorangegangene Syphilis.

Nachdem somit die schwere progressive und perniciöse Anämie von keinen Organleiden abhängig gemacht werden kann, bleibt nach Autor—nichts übrig, als dieselbe entweder als essentielle oder als eine von der Tabes abhängige aufzufassen. Referent hält letzteres für das Wahrscheinlichste, wenn auch eine Erklärung dieses Zusammenhanges nicht möglich sei, ohne sich in gewagte Hypothesen zu verlieren.

a) Erste Periode. Theorie der spinalen Hämorrhagien.

(Lichtheim, Minnich, Teichmüller)

Im Jahre 1887 hat *Lichtheim* zum ersten Male auf die enge Verknüpfung besonderer Rückenmarkserkrankungen mit dem Symptomenkomplexe der perniciösen Anämie hingewiesen.

Lichtheim beobachtete zwei Fälle, in welchen neben dem Symptomenbilde der perniciösen Anämie Erkrankungen der Hinterstränge des Rückenmarkes vorhanden waren. Man konnte der Ansicht sein, es handle sich hier um zwei Tabeskranke, die an perniciöser Anämie zugrunde gegangen sind, aber ein dritter von ihm beobachteter Fall stellt die Kombination jener Krankheiten dar.

Es war eine ausgedehnte Strangerkrankung vorhanden, die im wesentlichen von dem Bilde der echten Tabes abwich. Der charakteristische Fall wird wie folgt beschrieben:

Innerhalb eines Zeitraumes von 4 Monaten entwickelte sich bei einem bisher ganz gesunden Patienten allgemeine Schwäche mit den Zeichen einer schweren Anämie. Schon bei Beginn der Erkrankung sind Parästhesien an Armen und Füssen vorhanden. Einige Monate vor dem Tode hydropische Schwellung der Unterextremitäten und des Abdomens. Abnahme der Kraft der Unterextremitäten, Zittern und geringe Schmerzen derselben. Diese Störungen nahmen zu. Nach dreimonatlichen Spitalaufenthalt Ataxie der Unterextremitäten mit deutlicher Verminderung der Kraft, partielle Empfindungslähmung in denselben. Sehnenreflexe schwach, aber vorhanden. Keine Pupillenphänomene, dabei Oedem der Beine, Ascites, schwacher auffallender Puls, am Herzen ein systolisches Geräusch. Die Erscheinungen seitens des Rückenmarks beherrschten so sehr die Aufmerksamkeit, dass die Anämie übersehen wurde; als man sie erkannte, war das Blut hochgradig verändert. Erythrocyten noch nicht 600.000. Hämoglobin noch nicht 25%. Poikilocytose, Netzhautblutungen waren vorhanden.

Die Rückenmarksläsion hatte inzwischen Fortschritte gemacht, Blasenstörungen waren hinzugetreten. Die Schwäche der Unterextremitäten war so hochgradig, dass sie den Patienten nicht mehr trugen, die Sensibilitätsstörung hatte zugenommen und auch die Oberextremitäten waren in geringem Masse ergriffen. Die Autopsie ergab makroskopisch wenige Veränderungen des Rückenmarkes. Mikroskopisch waren die Hinterstränge in der ganzen Ausdehnung von der Medulla oblongata bis zur cauda erkrankt. Am ausgedehntesten war die Erkrankung im Hals- u. Brustmarke; sie nahm die Gollschen und Burdachschen Stränge ein. In den degenerierten Bezirken fanden sich überall noch einige intakte Fasern. Im Lendenmark nahm der Degenerationsbezirk an Umfang ab, er bildete ein kleines dreieckiges Feld, zu beiden Seiten der Fissura posterior und der Peripherie. Ausserdem befanden sich besonders reichlich im Brust- und Halsmarke zahlreiche unzusammenhängende Degenerationsherde in den Seitensträngen und Vordersträngen. Die Ganglienzellen des Rückenmarks waren intakt, die feinen Fasern der Clark'schen Säulen waren teilweise degeneriert. Die hinteren Wurzeln zeigten nur im Lendenteile geringfügige Degenerationserscheinungen. Die Hinterstränge enthielten zahlreiche Körnchenzellen und corpora amylacea.

Es fehlte trotz der grossen Ausbreitung des Krankheitsprozesses jede Schrumpfung, und der ungewöhnliche Reichtum an Körnchenzellen wies darauf hin, dass der Prozess ein noch relativ frischer sein musste. Diese Befunde zeigen, dass es sich hier nicht um einen Tabesfall handelt.

Die Lokalisation weicht ebenfalls von derjenigen der Tabes ab; die Veränderung ist absteigend, am Halsmark am stärksten, reicht bis zu den Kernen der Hinterstränge und verschwindet im Lenden- oder Sacralteil.

Ausserdem fanden sich in allen untersuchten Fällen häufig kleine, unregelmässig verteilte atrophische Herde, deren Entstehung aus Hämorrhagien mit Sicherheit verfolgt werden konnte. Dass in der Tat die pathologische Blutbeschaffenheit die Rückenmarkserkrankung hervorruft, zeigt ausschlaggebend, dass dieselbe auch bei Leukämie vorkommt. Bei Pseudoleukämie und schwerer Chlorose wurde sie vermisst.

Lichtheim glaubt, dass die Rückenmarkserkrankung auf toxischem

Wege, durch Einwirkung abnormer Stoffwechselprodukte zustande kommt, ebenso wie man die tabischen Veränderungen in den meisten Fällen auf toxisch-syphilitische Einflüsse zurückführt. Er erinnert ferner an die Wirkung des Ergotins auf das Rückenmark, sowie an die Versuche von *Fürstner*, welcher durch Zentrifugenwirkung abnorme Blutverteilung und ähnliche Erkrankungen in den Hintersträngen und Pyramidenbahnen erzeugte.

Das nahezu ausschliessliche Erkranken der Hinterstränge erklärt sich vielleicht dadurch, dass die durch sensible und reflektorische Leitung weit mehr in Anspruch genommenen Bahnen der toxischen Schädlichkeit, ähnlich wie der Herzmuskel, in besonderem Masse ausgesetzt sind.

Lichtheim hat sich auch die Frage vorgelegt, ob in den Fällen der perniciösen Anämie, bei denen spinale Symptome nicht vorhanden waren, beginnende Rückenmarksveränderungen vorhanden waren. Das Resultat vieler Obduktionen war immer negativ gewesen.

Minnich hat in den Jahren 1886 — 1891 30 Fälle von perniciöser Anämie beschrieben. In 12 dieser Fälle wurde das Rückenmark untersucht, aber nur in 5 Fällen fanden sich mit der Blutkrankheit in irgend einem Zusammenhange stehende spinale Veränderungen.

Fall 1. Untere Extremitäten: Sensibilität—partielle Empfindungslähmung. Motilität Paralyse der Beine, vorher spastisch-paretischer Gang mit Ataxie. Sehnenreflexe erhöht. Obere Extremitäten, Sensibilität: Parästhesie, geringe Sensibilitätsstörungen. Motilität: Parese der Arme, Pupillenreaktion normal, Netzhautblutungen, leichte Parese an Blase und Mastdarm. Blutbefund der perniciösen Anämie. Rückenmarksbefund, weisse Substanz: Degenerationen der Hinterstränge und des hinteren Teiles der Seitenstränge bis zum unteren Dorsalmark. Hintere Wurzeln, graue Substanz—normal.

Fall 2. Untere Extremitäten. Sensibilität zuletzt fast erloschen. Starke motorische Schwäche der Beine, Ataxie, Sehnenreflexe anfangs normal, später herabgesetzt.

Obere Extremitäten: Herabsetzung der Sensibilität, leichte motorische Schwäche. Sehnenreflexe erhalten. Am Rumpf Abstumpfung der Sensibilität. Pupillenreaktion normal. Netzhautblutungen. Incontinentia urinae.

Blutbefund: Oligo- u. Poikilocytose. Blutbild der perniciösen Anämie. Rückenmarksbefund, weisse Substanz: Degeneration der Hinterstränge, seitliches hinteres Mark weiss. Pyramidenvorderstrangbahn im Hals- und Brustmark zerstört. Periphere Wurzeln intakt, graue Substanz normal.

Minnich fand in einer Reihe von Fällen trotz fehlender klinischer Symptome unregelmässig zerstreute Veränderungen im Rückenmark. Nach seiner Ansicht entstanden diese Veränderungen aus kleinen Hämorrhagien, d. h. aus kleinen Erweichungsherden mit hydropisch geschwollenen Fasern und zerfallenen Achsenzylindern. Körnchenzellen nur spärlich, keine Gliawucherungen, wohl aber Veränderungen der Gliazellen. Ganz ähnliche Rückenmarksveränderungen fand er bei an Ikterus, Nephritis chronica und an Leukämie zugrunde gegangenen Patienten, also bei lauter zu Blutungen disponierenden Erkrankungen.

In einer Anzahl von Fällen, die keine irgendwelche klinischen Symptome von Rückenmarksstörungen während des Lebens zeigten, fand *Minnich* hochgradige Veränderungen im Rückenmark. Er erklärte das folgendermassen: Durch starkes Oedem oder infolge allgemeiner Hydrämie seien namentlich die Hinterstränge des Rückenmarks in den Zustand hydrämischer Erweichung geraten. Dabei seien die meisten Fasern, solange sie ihre Kontinuität bewahren, funktionsfähig und nur ein geringer Teil zerfiele vollkommen.

Minnich nimmt an, dass die Degenerationsherde im Rückenmark zuerst in den Hintersträngen entstehen, erst später treten sie auch in den Seitensträngen auf. Das Missverhältnis zwischen der geringen Läsion der Seitenstränge und dem hohen Grade der spastischen Paralyse im Vergleich zu fast allen kombinierten Strangsklerosen ist nach *Minnich* durch die Akuität des Prozesses zu erklären.

Bei der Untersuchung der übrigen Fälle fanden sich symmetrische Degenerationen eines Teiles der Gollschen Stränge im Cervikal- und oberen Brustmark. Fleckförmige Degeneration in den Hintersträngen und an den Septen der mittleren Wurzelzonen. Die hinteren peripheren Wurzeln waren ohne Veränderungen.

Die Veränderungen des Markrohres bestanden in Hämorrhagien des Rückenmarkes und ihren Folgen, miliaren Sklerosen. Kleine Hämorrhagien der Pleura, des Pericards, der Darmserosa und der Meningen sind der Ausdruck der hämorrhagischen Diathese der sie hervorrufenden Krankheit.

Die frischen Hämorrhagien sitzen um den Zweig der Randgefässe herum, welche das Rückenmark, aber auch das Gross- und Kleinhirn durchsetzen. Die Herde reinigen sich von ihren Gewebstrümmern und dann bildet die Stützsubstanz ein feines dichtes Maschenwerk, das sich zu einer von der Umgebung scharf abgegrenzten miliaren Sklerose verfilzt. Der Erweichungsprozess hält sich nicht an Systeme, trotzdem ist seine Lieblingsstelle der Hinterstrang und namentlich die Hinterstrangsbasis. Von hier dehnt sich der Prozess nach den Wurzeleintrittszonen aus u. infiltriert in diffuser Weise den Hinterstrang. Die zentralen weissen Partien im gesamten Bereich der grauen Substanz (Grenzstrang, Pyramiden, innere Teile der Vorderstrangs- und Seitenstrangsbündel) bleiben in der Regel von dem Erweichungsprozess verschont.

Die art der Zerstörung ist eine Degeneration, ein Zerfall der Nervenfasern in Schollen und Körnchenzellen, die bei ganz frischen Fällen sich auch noch am Orte des Zerfalles befinden. In älteren Fällen sammeln sich die Trümmer der Nervenfasern in den Lymphbahnen und in der Umgebung der Krankheitsherde.

An den Blutgefässen fand sich eine Verdickung und Sklerosierung der Intima, zuweilen war auch die Media affiziert. Da sich die Ausbreitung der Degenerationsherde streng an die Ausbreitung der Septen, bezw. deren Blutgefässe hielt, so ist nach *Minnich* die ganze Rückenmarksaffektion als abhängig von den Gefässen und von der Blutversorgung zu beziehen. *Minnich* spricht von einem Zusammenhang zwischen den an die Blutgefässverzweigung sich haltenden Zerfallsherden und der schweren Schädigung des Blutes bei der perniciösen Anämie.

Die eigentümliche Erweichung der Hinterstränge, die hydropische Quellung, wie sie im Verlaufe mancher lange währender Krankheiten, z. B. Sepsis beobachtet wird, fand auch *Minnich* in seinem Sektionsmaterial. *Minnich* äussert die Meinung, dass möglicherweise diese hydropische Degeneration die Grundlage für eine später auftretende akute degenerative Veränderung des Rückenmarks abgibt.

Teichmüller (1896) beschreibt einen Fall von perniciöser Anämie.

Halsmark: Zerstörungen der grauen Substanz. Die Basis der Vorder- und Hinterhörner auf beiden Seiten symmetrisch zerstört. Höhlenbildung und in dem zackigen

Hohlraum liegen vereinzelte Blutkörperchen und nekrotische Gewebstrümmer, auch einzelne Gefässe ragen noch in ihm herein. Brustmark: In der weissen Substanz konnte in sämtlichen Schnitten eine Degeneration der Hinterstränge beobachtet werden, welche scheinbar symmetrisch, namentlich das mittlere Drittel, derselben betraf. Die Querschnitte hatten an den Stellen ein poröses, durchlöchertes Aussehen. In den Seitensträngen fanden sich zerstreut vereinzelte kleine Hämorrhagien. Die Vorderstränge boten ausser einem mittelgrossen Blutungsherde, wo es zu Glia- und Bindegewebswucherung, aber nur zu beginnender Nervendegeneration gekommen war, keinen weiteren abnormen Befund.

Verfasser konnte nachweisen, dass die oben beschriebene unregelmässige Degeneration im Gebiete der vorderen Wurzelzonen zurückgeführt werden musste auf eine grössere Hämorrhagie. Letztere verursachte eine Vermehrung des Binde- und Gliagewebes und tertiär die charakteristische Degeneration der Nervenfasern. Ebenso konnte Verfasser sowohl in dem einen Vorderstrange, als auch in dem peripheren Teile eines Seitenstranges die Anfänge der Nervendegeneration konstatieren. Diese Degeneration entwickelte sich im Anschluss an septale Blutungen. Die Wirkung der Blutungen ist eine rein mechanische oder traumatische; sie bedingen die Degeneration der Nervenfaser. In diesem Falle war die graue Substanz ebenso befallen, es sind zahlreiche Lückenbildungen in ihr nachgewiesen.

Die Höhlenbildungen kommen nach Verfasser als Resultate grösserer Blutungen in Frage.

Die Spinalerkrankung ist nach Verfasser, wie schon von *Minnich* behauptet worden, nicht eine Folge der perniciösen Anämie, sondern beide Prozesse sind Resultanten ein und derselben Noxe.

b) Zweite Periode Myelitis.

(Nonne, Bödeker u. Juliusberger, Siemerling, Henneberg, Levy u. a.)

Nonne berichtet im Jahre 1893 über zwei einschlägige Fälle. In dem ersten bekam ein 48 jähriger Mann im Anschluss an eine Taenia mediocanellata eine perniciöse Anämie, der bald Schwäche und Ataxie der unteren Extremitäten mit Herabsetzung des Patellarreflexes folgte. Trotz Abtreibung der Taenia, Fortschritte der Rückenmarkserkrankung, Verschwinden der Patellarreflexe, die kurz vor dem Tode wieder auftreten. Im Rückenmark ausgedehnte Degeneration der Hinterstränge, irreguläre Degenerationsherde in den Seitensträngen.

In diesem Falle war die Erkrankung des Nervensystems der Blutkrankheit vorangegangen, was nicht für die von *Lichtheim* und *Minnich* aufgestellte Behauptung, dass die Nervenerkrankung die Folge der Blutanomalie ist, spricht. Der Autor meint, dass die Nervenschädigung und die Blutkrankheit beide für sich der Ausdruck einer uns bisher noch unbekannten Giftwirkung ist. Der Grad des Nervenleidens ist dem Grade der Anämie nicht proportional, wie es lehrreich dieser Nonne'sche Fall zeigte. Die perniciös-anämischen Erscheinungen kamen in diesem Fall zur Ausheilung, während die Rückenmarkserscheinungen aber nach zweijähriger Latenz wieder aktiv wurden und zum Tode führten.

Bemerkenswert ist der zweite Fall, in dem bei einem 57 jährigen Mann Ataxie, Sensibilitätsstörungen auftraten und sich von selbst zurückbildeten, während der Mann an schwerer progressiver Anämie zu Grunde ging. Trotzdem fanden sich fleckweise Degenerationen in den

Hintersträngen und isolierte kleine Herde in den Seitensträngen. *Nonne* konnte überall das Konfluieren kleinster Degenerationsherde im Anschluss an Myalin degenerierte Capillaren beobachten. Auch dieser Fall kann nicht als ausgeprägte Systemerkrankung aufgefasst werden; doch hat man es hier wahrscheinlich mit den zu Erkrankungen ganzer Systeme führenden Anfangsstadien zu tun. Diese beiden Fälle würden unter gewissen Gesichtspunkten sogar eine besondere Bedeutung für die Entstehungsweise der kombinierten Systemerkrankungen gewinnen. Die mittleren Wurzelzonen stellen einen Prädilektionsort der Rückenmarkserkrankung dar, wobei die Seiten- und Vorderstränge in ganz frühen Stadien der Krankheit befallen sein können. Es gilt nach *Nonne* als Gesetz, dass die intramedulläre weisse Substanz allein von der Noxe geschädigt wird. Die hinteren Wurzeln, ebenso die hintere und vordere graue Substanz des Rückenmarks bleiben intakt. Er stimmt mit *Minnich* überein, welcher sagt: „Eine genaue Durchsicht musste zu dem Resultat führen, dass diese Herde, was ihre Genese betrifft, weder mit den inneren Systemen der Hinterstränge, noch mit den langen Strangsystemen etwas gemeinsam haben". Wenn man Gemeinschaftliches in ihrer Projektion auf funktionelle und anatomische Einheiten suchte, so musste man bald von diesem Versuche ablassen. Ein Hauptgrund für das Zurücktreten der klinischen Symptome ist in der Tatsache zu suchen, dass die Erkrankung im Rückenmark sich hauptsächlich im oberen und hinteren Abschnitt des Rückenmarks lokalisiert, wo die Erkrankung auch länger latent bleibt als die des Lendenmarks. Beim fehlen des Patellarreflexes ist eine Rückenmarksaffektion zu vermuten; bestehen Parästhesien, Ataxie und motorische Schwäche, so muss man eine vorgeschrittene Erkrankung annehmen.

In den Hintersträngen findet man die ältesten Prozesse, kenntlich an der durchaus gleichmässigen Sklerose. Stets ist die Umgebung der Septen ergriffen (Sept. intermed.), doch fand *Nonne* auch lateral davon und in den ventralen Hinterstrangsfeldern kleinste sklerotische Herdchen.

Im oberen Dorsalmark und im Cervikalmark findet man stets die Gollschen Stränge gleichmässig sklerosiert, häufig enthalten die hintersten Abschnitte noch gesunde Fasern. Fast regelmässig beobachtet man in der Halsanschwellung das Auftreten neuer sklerotischer Herdchen in den Burdachschen Strängen.

In den Seitensträngen überwiegt die grossmaschige Degeneration.

Entgegen der Rothmann'schen Theorie der primären Erkrankung der grauen Substanz sah der Verfasser eine Veränderung derselben nur sehr selten. Die Degeneration scheint vielmehr die Nähe der grauen Substanz zu meiden.

Auch in den klassischen Fällen sah der Verfasser, dass die Degeneration sich nicht ganz streng an die Systeme hält, auf der andern Seite fand er wichtige Uebereinstimmungen mit den Fällen Pseudosystematischer Degeneration. Eine echte kombinierte Systemerkrankung ist das nicht. Unter echten Systemerkrankungen verstehn wir „die Degeneration von Fasern, die anatomisch und physiologisch zusammenliegen und gleichwertig zu bestimmten Systemen zusammengefasst werden, und deren Erkrankung nicht durch lokale Ursachen, sondern durch ein im Körper kreisendes Gift hervorgerufen wird". Dabei sind zwei Möglichkeiten denkbar: 1) entweder es handelt sich um ein nicht spezifisches Gift, dem nur deshalb diese systematischen Bahnen zum

Opfer fallen, weil gerade sie die am wenigsten widerstandsfähigen Elemente des Rückenmarks darstellen, oder 2) das Gift hat eine grössere chemische Affinität zu den Fasern gewisser Systeme als zu den übrigen.

Nach Durchsicht der Literatur kam Verfasser zu der Anschauung, dass die Fälle, die als kombinierte Systemerkrankung beschrieben wurden, bei denen ein Gift eine spezifische Affinität zu gewissen Systemen hat, welche dann zuerst ausser Funktion gesetzt werden. Die Erfahrung lehrt aber, dass gar oft der klinische und anatomische Befund in einem auffallenden Missverhältnis zueinander stehen. Auch das anatomische Bild zwingt keineswegs zur Annahme der Existenz echter kombinierter Systemerkrankungen.

Immer besteht die Degeneration der Hinterstränge aus fester Sklerose, worauf schon *Henneberg* aufmerksam gemacht hat. Die meisten Autoren nehmen an, dass es sich um eine primäre Läsion der Gefässwand handelt und eine davon ausgehende ischämische Schädigung. *Nonne* und andere Autoren dagegen haben keine Gefässveränderungen finden können, was aber nicht beweisend ist, dass nicht doch Gefässveränderungen primärer Natur vorhanden waren, denn bei weiter vorgeschrittenen Fällen haben wir es nicht mehr mit dem eigentlichen Krankheitsprozesse zu tun, sondern mit seinen Folgen, mit einer Narbenbildung. Ihnen ist es gelungen, lokale Beziehungen der Degeneration zu den Gefässen festzustellen. Häufig sind es keine Gefässveränderungen, sondern die perivasculäre Umgebung ist in eine derbe Sklerose verwandelt, die die Nervenfasern auseinanderdrängen. Liegen diese Herdchen dicht nebeneinander, so konfluieren sie zu einem grösseren Degenerationsfeld. *Nonne* glaubt, dass sich die pathologisch-anatomischen Befunde in allen Fällen von kombinierter Systemerkrankung auf ursprünglich herdförmige Degeneration zurückführen lassen. Auch braucht sich keineswegs die Ausdehnung der anatomischen Querschnittserkrankung mit der Intensität der Symptome zu decken. Diese Erfahrungstatsache findet ihre Erklärung in der Anschauung, dass in den Systemen eben keine systematische, sondern eine herdförmige Erkrankung besteht.

Der Krankheitsprozess kann in jedem Stadium halt machen, kann später wieder aufflackern und einen progressiven Charakter zeigen. Der Prozess kann aber auch anatomisch zu völliger Ausheilung gelangen, dann bleiben jedoch die durch die gebildeten Narben unterhaltenen klinischen Symptome bestehen. Er bezeichnet diese Fälle als Pseudosystematische Degeneration.

Schultze beurteilt die Rückenmarksdegenerationen bei Anämie, als, zum grössten Teil von unregelmässiger Verteilung, weder stets symmetrischer Art, noch an bestimmte Neuron-Gruppen gebunden; und das ist die Auffassung Nonnes.

Nonne sagt (1898), er möchte an Hand der dieser Arbeit als Basis dienenden Untersuchungen noch schärfer als bisher seine Auffassung präzisieren, dass die Rückenmarksveränderungen bei Anämie zu Stande kommen durch eine subacute Erweichung, die sich ihrerseits herleitet von einer die Zirkulation in den Gefässen störenden Schädlichkeit. Er fasst seine Ansicht so zusammen, dass:

1) Die Rückenmarksveränderungen bei letaler Anämie herdweise sind, wie *Minnich* und Verfasser es dargestellt haben, dass sie keinen systematischen Charakter haben im Sinne der kombinierten System-

erkrankung, sondern dass sie als akute disseminierte Myelitis aufzufassen sind.

2) Die Lokalisation dieser Myelitis zeigt einen lokalen Zusammenhang mit den Blutgefässen.

3) Ein ätiologischer Zusammenhang in dem Sinne, dass die supponierte Noxe vom Blut transportiert wird, wird sehr wahrscheinlich auch durch die Ergebnisse der Rückenmarksuntersuchungen an einer Reihe von Fällen von Sepsis. Der Befund auf dem Rückenmarksquerschnitt gleicht in einigen dieser Fälle dem Rückenmarksbefund der Frühfälle von letaler Anämie.

4) Die graue Substanz kann in weit vorgeschrittenen Fällen auch erkrankt sein; diese Erkrankung ist jedoch keine primäre, die Erkrankung der weissen Rückenmarkssubstanz sekundär produzierende, sondern eine Miterkrankung.

5) Die mittels der Marchi-Methode bei schweren Anämien und bei letal verlaufenden Fällen von Sepsis im Rückenmark neben den herdförmigen Erkrankungen nachweisbaren diffusen Degenerationen erlauben nur den Schluss auf das Bestehen einer trophischen Alteration, nicht aber einer funktionellen Schädigung der Nervenelemente. Für die Marchi-Degeneration stellen die einstrahlenden hinteren Wurzeln und die vordere Commissur einen Prädilektionsort dar.

Nonne sondert die bei p. bezw. letaler Anämie vorkommenden Rückenmarksveränderungen, die in Gestalt einzelner myelitischer Herde auftreten und nicht das Bild der kombinierten Systemdegeneration zeigen und von einer Zirkulationsstörung in den Gefässen abhängig sind, als anämische Spinalerkrankung ab. Diesen Fällen stellt er die Fälle von kombinierter Systemerkrankung gegenüber, d. h. Fälle, in denen akut myelitische Herde nicht vorliegen und in deren Verlauf die Anämie lediglich als sekundäre Erscheinung auftritt.

Siemerling beschrieb 1909 einen Fall von perniciöser Anämie mit Rückenmarkserkrankug. Wir haben es hier mit einem akuten bezw. subakuten myelitischen Prozess zu tun. Kleine mit der Gefässverteilung in enger Beziehung stehende Herde dehnen sich durch immer weitere Ausbreitung und Konfluenz auf grössere Abschnitte aus, so dass schliesslich ganze Stranggebiete beteiligt sind. Die Erkrankung trägt nicht den Charakter der eigentlichen Systemerkrankung, sondern der pseudosystematischen Strangerkrankung. Da sich frische und alte Prozesse zusammenfinden im Rückenmark, lässt sich gut die Entstehung der grösseren Degenerationsgebiete aus kleineren Herden verfolgen.

Bödeker und *Juliusberger* beschreiben 2 Fälle von perniciöser Anämie. Im ersten Fall ist erst im Endstadium der Erkrankung, als die Anämie immer höhere Grade erreichte, und die Blutuntersuchung den charakteristischen Befund ergab, aufgefallen, dass neben der Rückenmarkserkrankung eine perniciöse Anämie vorhanden war. Das himbeergelée-artige Aussehen des Knochenmarks, die Milzvergrösserung, sowie die auffallend starke Pigmentierung der Epikulien der Harnkanälchen liessen die intra vitam gestellte Diagnose: perniciöse Anämie zu Recht bestehen. Die Tatsache, dass das Rückenmarksleiden bereits in voller Blüte stand, als das Allgemeinbefinden noch nicht auf eine zum Tode führende Blutveränderung hinwies, legt nach Verfasser den Gedanken

nahe, beide als den Ausdruck einer gemeinsamen, uns allerdings völlig unbekannten Ursache aufzufassen.

Man könnte meinen, es könne sich bei diesen Erkrankungsformen um Systemerkrankungen im eigentlichen Sinne handeln, aber auf Grund von Frühfällen (Nonne) ist nachgewiesen worden, dass es sich um einen ursprünglich in einzelnen Herden aufschliessenden Prozess handelt, der mit Vorliebe gewisse Stranggebiete in oft symmetrischer Weise befällt.

Es handelt sich hier um einen akuten bezw. subakuten myelitischen Prozess. Die Herde stehen zu der Gefässverteilung in enger Beziehung, sie konfluieren zu immer grösseren Degenerationsfelder, so dass ganze Stranggebiete von dem Prozesse ergriffen sind.

Dieser myelitische Prozess ist nicht charakteristisch für Spinalerkrankungen im Verlaufe letaler Anämien. Schon von *Lichtheim-Minnich* wurden solche Degenerationsprozesse beschrieben.

Henneberg teilt die Spinalerkrankungen in 2 Gruppen ein: 1) Fälle die vorwiegend herdförmigen Rückenmarksveränderungen bei sog. perniciöser Anämie und kachektischen Zuständen, und 2) Fälle die unter der Bezeichnung kombinierte Strang- bezw. Systemerkrankung, kombinierte pseudosystematische Strangdegeneration rubriziert worden sind, von anderen Autoren aber der chronischen Myelitis zugerechnet wurden.

Verfasser erklärt, dass mehrfach der Versuch gemacht worden ist, die Fälle von anämischer Spinalerkrankung von den in Frage kommenden kombinierten Strangdegenerationen zu trennen. In den Fällen von Rückenmarksveränderungen bei perniciöser Anämie soll diese als primäres Leiden vorangehen und im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen.

In diesen Fällen bestehen die anatomischen Veränderungen in unregelmässigen Herdbildungen in der weissen Substanz, die eine Tendenz zum Konfluieren lassen.

In der zweiten Gruppe (kombinierte Strangdegenerationen) soll es sich nach der von *Nonne* früher vetretenen Ansicht um kombinierte Systemerkrankungen handeln, die mit leichteren Graden von sekundärer Anämie einhergehen. Auf Grund der vorliegenden umfassenden Fällen lässt sich unschwer nachweisen, wie es auch *Rheinboldt* und *Nonne* gezeigt haben, dass ein prinzipieller Unterschied nicht zwischen der fokalen Leukomyelitis bei sog. P.A. und der funikulären Myelitis besteht.

In den Fällen, die ohne oder mit nur leichter Anämie einhergehen, verläuft der Prozess langsamer, es treffen sekundäre Degenerationen mit strangförmigen Systemveränderungen zusammen.

Die Degeneration betrifft wie immer in primären Herden Achsenzylinder, Markscheiden und Glia nicht im gleichen Masse. Nicht selten sieht man nackte Achsenzylinder in den Herden verlaufen. Was die Aetiologie der funikulären Myelitis betrifft, so muss man in fast der Hälfte aller P. A.-Fälle annehmen, dass die Rückenmarksveränderungen, meist allerdings nur initialer Natur, stets vorhanden sind. Dagegen handelt es sich nur in einem kleinen Teil der Fälle von typischer funikulärer Myelitis um perniciöse Anämie.

H. Levy beschreibt 3 Fälle, bei denen im Verlauf verschiedener Ver-

giftungen, eine Verschiebung des Blutbildes auftrat und wo es im zentralen Nervensystem zu einer ausgebreiteten Endarteriitis ohne Infiltration kam. Um solche Gefässe gruppieren sich dann parenchymatöse Degenerationen der grauen und vor allem der weissen Substanz, die zu sekundären Degenerationen Veranlassung geben. Für die Umgrenzung des Entzündungsbegriffes im Nervensystem ist noch nach Verfasser immer die Nisslsche Definition massgebend, wonach diese Entzündung durch ein Zugrundegehen des Nervengewebes und einen Wucherungszustand der Gefässe im wesentlichen charakterisiert wird. Aus diesen Anschauungen heraus ist der vorliegende Prozess ebenso als eine Myelitis zu erachten. Dabei ist es gleichgültig, ob man den Gefässprozess als das primäre oder sekundäre ansieht.

Thoenes (1922) beschreibt 2 Fälle. Verfasser möchte der Auffassung *Hennebergs* beitreten. Denn wie Henneberg gezeigt hat, ist der Degenerationsprozess insofern von den Gefässen abhängig, als die am besten mit Blut versorgten Gebiete (die graue Substanz und der ihr benachbarte Same der weissen Substanz) der Toxinwirkung am besten widerstehen können. Die beobachteten Gefässveränderungen würden damit koordiniert neben die Spinalveränderungen als Folge der Toxinwirkung, nicht als Ursache der Degeneration zu stellen, und diese als akute Parenchymdegeneration anzusehen sein.

Fall. I. Die Hinterstränge sind in ganzer Länge von fleckigen, herdförmigen Degenerationen durchsetzt, die sich hauptsächlich in den mittleren Wurzelzonen der Keilstränge lokalisieren. Die Gollschen Stränge sind fast unverändert. In den Seitensträngen ist im Halsteil die Kl. H. s. str. systematisch degeneriert. Das fast vollständige Fehlen von Körnchenzellen und der Nachweis von nur geringen Mengen von Abbauprodukten in den Degenerationsbezirken der Hinter- und Seitenstränge, die darin keinen Unterschied erkennen lassen, charakterisieren den Prozess als ziemlich alten.

Fall. II. Da bieten die Hinter- wie die Vorderstränge das Bild herdförmiger Veränderungen, auf Grund deren sekundäre Strangdegeneration eingetreten ist und damit das typische Bild der Spinalveränderungen bei „funikulärer Myelitis". Die dichte kleinzellige Infiltration und reichliche Umlagerung der Gefässe mit Körnchenzellen, sowie die Anhäufung von Zerfallsmassen in den Gefässscheiden charakterisieren den Prozess als einen frischen und mit dem Nachweis sekundärer Degenerationen als einen subakuten.

c) Kombinierte Systemerkrankung.

(Rothmann, v. Voss, Dinkler).

Rothmann zitiert einen Fall von perniciöser Anämie, von Bowmann beschrieben, wobei im Anschluss an die Krankheit eine typische kombinierte Systemerkrankung entstanden ist.

„Eine 53 jährige Frau leidet seit 2 Jahren an Anästhesien in den Beinen. Bei der Aufnahme wird eine hochgradige perniciöse Anämie konstatiert mit starker Schwäche sämtlicher Extremitäten ohne Ataxie. Sensibilität ist an den Unterschenkeln herabgesetzt, ebenso an den Fingerspitzen. Lebhafte Patellarreflexe; Pupillenreaktion normal. Auf Arsenbehandlung Besserung der Anämie und zugleich des Rückenmarkleidens. Nachdem Pat. aus der Behandlung entlassen ist, rasche Verschlechterung des Blutbildes und des Rückenmarkleidens. Parese der Beine mit deutlicher Ataxie und unwillkürlichen, schmerzhaften Spasmen. Herabsetzung der Sensibilität und des Lage-

gefühls an den Beinen. Patellarreflexe lebhaft. Allmählich werden auch die Arme ergriffen, die Beinmuskulatur ist deutlich rigide, Auftreten von Fussclonus. Die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt auf 12% der Normalen. $^3/_4$ Jahr nach dem Rückfall Exitus letalis".

Die Untersuchung des Rückenmarks ergibt eine kombinierte Systemerkrankung mit Affektion der Pyramidenseiten- und Pyramidenvorderstrangbahn, der ersteren vom oberen Sacralmark bis mittleren Halsmark, der Kl. S. vom unteren bis zur Pyramidenkreuzung, der Hinterstränge vom mittleren Lumbalmark bis zur Pyramidenkreuzung mit Freilassung der hinteren äusseren Felder und der hinteren Wurzeln. Graue Substanz normal. Dass die Rückenmarkssymptome zugleich mit dem Blutbefund sich besserten und verschlechterten, nimmt Verfasser die Abhängigkeit der spinalen Symptome von dem Blutbefund an.

Fall von *Rothmann*:

„An den unteren Extremitäten: Anfangs Parästhesien, dann aufsteigende Herabsetzung der Sensibilität beider Beine. Motilität: spastische Parese mit deutlicher Ataxie und Kontrakturen. Reflexe: Patellarreflexe anfangs erhöht, dann langsam schwächer werdend. Fussclonus vorhanden, lebhafter Plantarreflex.

Obere Extremitäten: Sensibilität normal; Motilität: Herabsetzung der motorischen Kraft, in der letzten Zeit mit Spasmen im r. Arm. Pupillenreaktion erhalten. Incontinentia urinae et alvi; trophische und vasomotorische Störungen. Oedem des r. Beines, Drüsenanschwellungen. Decubitus am Kreuzbein. Blutbefund: Poikilocytose, kernhaltige rote Blutkörperchen, Hglb. 50%. Todesursache: Kachexie.

Rückenmarksbefund. Weisse Substanz: Degeneration der Hinterstränge, Kl—S, Py—S und Py—V. Hintere Wurzeln fast, vordere ganz frei. Graue Substanz: Blutungen, Rarefikation der Vorderhörner des obern Brustmarks".

Der *Bowmann*'sche und der von *Rothmann* beschriebene Fall zeigen, dass in Verbindung mit schweren Erkrankungen des Blutes spinale Erkrankungen vorkommen können, die den als kombinierte Systemerkrankungen beschriebenen Krankheitsformen klinisch und pathologisch-anatomisch voll und ganz entsprechen.

Zu den Fällen der kombinierten Systemerkrankungen gehören die Fälle, bei denen nicht die Erkrankung des einen Systems dem klinischen Bild vollkommen sein Gepräge gibt, sondern zu gleicher Zeit oder wenigstens kurz nacheinander Seiten- und Hinterstrangerkrankung sich bemerkbar machen.

Das stärkere Befallensein der Hinterstränge vom Lenden- bis zum Halsmark, mit Ergriffensein lateral gelegener Abschnitte und Freibleiben der unmittelbar der Fissura posterior benachbarten Partien des untern Brust- und Lendenmarks, kennzeichnet den charakteristischen Befund. Aber auch in den Vorder- und Seitenstrangresten stellt sich eine schwächere Degeneration bei längerem Bestehen der Krankheit ein. Später werden auch die hinteren Wurzelzonen, dann die Pyramidenbahnen in Seiten- und Vordersträngen, die Erkrankung der Kl. S., vor allem aber das geradezu systematische Freibleiben des Gowerschen Strangs im mittleren und unteren Brustmark beschrieben.

Die Diagnose der kombinierten Strangerkrankung intra vitam zu stellen, ist in einer ganzen Reihe von Fällen, in denen die Symptome der Hinterstrangs- oder Seitenstrangserkrankung lange Zeit allein bestehen, um sich erst in den letzten Stadien der Krankheit zu kombinieren, unmöglich. Anhaltspunkte sind nach Verfasser das Verhalten des

Patellarreflexes, es ist in fast allen Fällen erhalten. Schon das Verhalten des Patellarreflexes bei dem Bestehen vieler auf die Hinterstränge zu beziehender Krankheitssymptomen, wie Blasen- und Mastdarmstörung, Ataxie und Sensibilitätsstörungen, ist für die Krankheit charakteristisch. Verf. bemerkt, das von den 26 in der Literatur angegebenen Fällen in denen das Verhalten des Patellarreflexes angegeben ist, derselbe 11 Mal während der ganzen Beobachtungszeit erhöht, 5 Mal erloschen war; 7 Mal verschwand er während der Beobachtung oder wurde wenigstens wesentlich schwächer, 2 Mal endlich verschwand er, um in dem letzten Stadium wiederzukehren. Wir können daraus schliessen, dass das Verschwinden des Patellarreflexes ein Spätsymptom der kombinierten Strangerkrankung ist und haben hierin das beste differential-diagnostische Zeichen gegenüber der Tabes. Charakteristisch ist auch das Erhaltensein der Pupillenreaktion gegenüber den Ausfall desselben bei Tabes.

Die Arme werden später befallen und schwächer als die Beine, was für die kombinierte Strangerkrankung charakteristisch ist. Was aber eigentümlich ist und die kombinierte Strangerkrankung erkennen lässt, ist die Verbindung von Seiten- u. Hinterstrangsymptomen: anfangs spastische Parese und Ataxie, weiterhin schlaffe Parese, Sensibilitätsstörungen, Lähmungen von Blase und Mastdarm.

Wenn also in den Seiten- und Vordersträngen in der Hauptsache die Systeme der Kl. S., Py. S. und Py. V. befallen werden, so will Verf. bei der so häufigen nicht systemartigen Degeneration der anderen Bahnen, die Krankheit nicht als primäre kombinierte Systemerkrankung bezeichnen, sondern als primäre kombinierte Strangerkrankung.

Die Fälle von *Minnich* zeigen eine so unregelmässige Erkrankung der Seitenstränge, dass Verf. sich nicht entschliessen kann, sie den beiden anderen zur kombinierten Strangerkrankung gerechneten anzureihen. Er vermutet aber, dass diese Fälle sich in ihrer weiteren Entwicklung zu Fällen von kombinierter Strangerkrankung ausgebildet hätten.

Rothmann's Versuch, die perniciöse Anämie als Aetiologie für die kombinierte Systemerkrankung (Kahler, Pick, Westphal, Strümpell u. a.) zu verwenden, scheint auch von *v. Voss* bestätigt zu sein.

Rothmann hat die Erkrankung der H. S. als sekundäre aufgefasst und als Folge einer primären Erkrankung der grauen Substanz bezeichnet. Dieser Anschauung mangelt nach Anschauung von *Voss* die Begründung durch anatomische Befunde.

Die Lokalisation der Degenerationsbezirke war in den von *v. Voss* untersuchten Fällen eine typische: Betroffen waren die Goll- und Burdach-Stränge, K. S. Py. S. und Py. V. Relativ intact blieben in den sonst fast total degenerierten H. S. die lat. hintere W. Z. (Lissauersche Randzone). In den hinteren Wurzeln fanden sich keine anat. Veränderungen. Nie wurde Schrumpfung gesehen..— Im Falle I war ausser der fast symmetrischen Systemerkrankung die Zahl der unregelmässig aufgetretenen kleinen Herde eine sehr grosse; ihr Vorkommen lokalisierte sich auf die VS-Reste, den Fasciculus antero-lateralis und SS-Reste. Im Fall III fleckweise, herdförmige erstes Auftreten der Degeneration in den HS, die sich aufsteigend immer mehr diffus über die Goll- und die Burdach-Stränge ausbreitet.

Fall I zeigt alle Phasen des typischen Degenerationsprozesses: Zerfall der Markscheiden und Achsenzylinder, Quellung derselben, Lückenbildung, verdickte Gliastränge und Sklerosierung des Zentrums. Fall II zeigt eine derbere und ausgebreitetere Sklerosierung als in den anderen Fällen, doch sind die Ränder der Degenerationsbezirke mit der bienenwabenähnlichen Lückenbildung für die perniciös-anämische Erkrankung charakterisiert.

Die Piagefässe sah Verfasser oft scheinbar völlig normal in die weisse Substanz eintreten, an der Grenze der Degenerationszone verändern sie sich plötzlich, ihr Lumen erweitert sich, die Wandungen sind verdickt und zeigen starke Kernwucherungen. Gar nicht selten sah aber Verfasser stark veränderte Gefässe in ganz normaler Rückenmarkssubstanz verlaufen. Daraus geht hervor, dass scheinbar der ätiologische Zusammenhang der Gefässerkrankung mit der Degeneration der Nervensubstanz kein direkter ist. Eine weitere Stütze für diese Annahme sind die Ergebnisse der von ihm vorgenommenen Serienschnittsreihen, die gemacht wurden, um den Zusammenhang der Gefässe mit den kleinen Herden, andererseits aber ihre von *Teichmüller* behauptete ätiologische Abhängigkeit von Blutungen nachzuuntersuchen. Nie konnte man den Zusammenhang einer Blutung mit kleinsten, offenbar frischen Herden nachweisen. Der Standpunkt von *v. Voss*, ist folgender:

1) Die pathologisch-anatomische Grundlage des p. anämischen Krankheitsprozesses im Rückenmark dürfte als festgestellt zu betrachten sein.

2) Die perniciöse Anämie ist mitunter als ätiologisches Moment für die kombinierte Systemerkrankung zu betrachten.

3) Die Gefässveränderungen gehören zum Typus der perniciös-anämischen Spinalerkrankung, sind als ätiologisches Moment für dieselbe aber nicht verwendbar.

4) Die häufig beobachteten Blutungen erklären in keiner Weise die Entstehung der Systemerkrankungen im Rückenmark.

Blutverlust allein bei der p. A. scheint nach *v. Voss* nicht zu Spinaldegenerationen zu führen, was mit der *Lichtheim*'schen Anschauung übereinstimmt, dass Anämie und Spinalerkrankung koordinierte Folgezustände einer nicht näher bekannten Noxe seien. *v. Voss* versuchte die Lösung dieser Frage, indem er Tiere künstlich anämisch machte. Die Herbeiführung der Anämie liess sich auf verschiedene Weise bewerkstelligen: erstens durch Einwirkung blutzerstörender chemischer Agenzien und zweitens durch direkte Blutentziehung.

Unter dem blutzersetzend wirkenden chemischen Substanzen (Pyrodin, Glycerin, Pyrogallol, Toluylendiamin) erwies sich das Pyrodin als das beste, es wirkte prompt und ist leicht dosierbar. Es ist unmöglich, die durch dieses Präparat erzeugte Anämie als perniciöse Anämie zu bezeichnen, obwohl die Mehrzahl der Symptome dieser Krankheit vorhanden war, nämlich:

1) Verminderung der Erythrocyten, 2) Verminderung des Hglb.-gehaltes, 3) Poikilocytose und vereinzelte kernhaltige Erythrocyten, 4) Verfettung der Leber, 5) Blutungen.

Von allen untersuchten Tieren (Kaninchen, Hunde, Meerschwein-

chen) zeigte nur eines Veränderungen im Rückenmark, und diese waren durchaus anderer Art als bei der perniciösen Anämie beschriebenen Erkrankungen. Alle anderen Rückenmarke waren absolut normal. Auf Grund dieses Resultates ist anzunehmen, dass nicht die Anämie als solche, d. h. die durch dieselbe bewirkte Ernährungsstörung, die Degenerationen im Rückenmark herbeiführt.

Dinkler (1913) bringt einige Fälle und sucht zu begründen, dass die perniciöse Anämie auch nach voller Ausbildung der nervösen Störungen klinisch noch zur Ausheilung kommen kann. Der anatomische Befund im zentralen Nervensystem entspricht vollkommen der klinischen Beobachtung. Dieser Prozess zeigt wie *Minnich*, *Nonne* und Autor es begründen, stets ein herdförmiges Auftreten. Merkwürdig ist nach ihm die Tatsache, dass gewisse aus der Literatur zu schliessende Orte z. B. Königsberg, Hamburg, Berlin, Aachen, als Zentren der nervösen Störungen im Verlauf der perniciösen Anämie in Betracht kommen. Eine befriedigende Erklärung dafür ist nicht zu geben.

In allen Fällen von perniciöser Anämie mit Rückenmarksveränderungen treten die spezifischen Veränderungen herdweise auf wobei im Zentrum, seltener in der Peripherie eines solchen Herdes, regelmässig ein grösseres Blutgefäss angetroffen wird. Das schädigende Moment muss also auf dem Blutwege in die betreffenden Gewebsabschnitte gelangen. Eine mechanisch bedingte Ernährungsstörung z. B. Thrombose oder ein embolischer Prozess, muss zurückgewiesen werden, denn auch die Gefässwand und Gefässlichtung zeigen keine schweren Veränderungen. Man muss eine chemisch-toxisch wirkende Noxe annehmen, die durch die Gefässwände hindurch diffundieren kann und, ohne sichtbare Läsionen an ihnen hervorzurufen auf die Nervenfasern einwirkt. Zuerst sollen die früheren markhaltigen Nervenfasern wie bei multipler Sklerose geschädigt sein, die feineren bleiben längere Zeit erhalten. Wahrscheinlich beruht dies auf der Tatsache, dass die Ernährung der groben Fasern infolge des grösseren Umfanges schwieriger ist. Dass ganz bestimmte Stranggebiete die sog. langen Bahnen wie die Gollschen Stränge und die Pyramidenbahnen, mit Vorliebe befallen werden, beruht ebenfalls auf ihrer kleineren Widerstandsfähigkeit.

Das Verhalten der Glia und die häufige Beobachtung von Körnchen oder Abbauzellen, die man gewöhnlich in grösserer Zahl nur bei akut verlaufenden Degenerationen findet, sprechen für einen akuten Zerfall mit rasch nachfolgender Resorption der Zerfallsprodukte. Die Glia wuchert nicht, die Veränderung dieser bestehen vielmehr in leichter Verdickung der Fasern mit granulierter Beschaffenheit, geschwellten und gekrümmten, dichteres Zusammenrücken der einzelnen Fasern wie gelegentlich auch der Gliazellen.

d) Theorie der Erweichung des Rückenmarkes.

(Marburg, Wohlwill).

Marburg fand im Rückenmark der an schweren Anämien zugrunde gegangenen Pat. eine Degeneration, die jedoch nur bis ans Ende der Hinterstrangskerne zu verfolgen ist.

In tieferen Ebenen erscheinen die Hinterstränge schwarz gekörnt, einzelne Körnchen in der Kleinhirnseitenstrangbahn, den Fasern die um

die spinale Trigeminuswurzel ziehen, um das Corpus restiforme zu bilden. In dem letzteren tritt ungefähr in der Mitte des Burdachschen Stranges ein mässig grosser Herd auf. Um ein fast zentral gelegenes Gefäss, das dicht mit Fettkörnchenzellen besetzt ist, schliesst sich ein grossmaschiges Gewebe an, durchsetzt von Marchi - Schollen, eingeschlossen von der diffus, schwarzen Körnung des übrigen Stranges. Der Charakter der meisten Herde ist im ganzen Rückenmark der gleiche, nur dass die Lückenbildung Intensitätsunterschiede zeigt. Neben der diffus schwarzen Körnung im Goll- und Burdachschen Strange finden sich im oberen Halsmarke vereinzelte Körnchen im ventralen Hinterstrangsfeld. Etwa in der Mitte der C. IV. bis zur Halsanschwellung, diese zum Teile noch einschliessend, erreicht der Prozess seine grösste Ausdehnung. Die vordere Commissur erscheint frei. Nach abwärts nimmt die Intensität des Prozesses ab. Im unteren Brust- und oberen Lendenmarke nimmt die Intensität des Prozesses wieder zu. Die Lokalisation der Herde, ihr Charakter ist der gleiche, nur fehlen die Herde im Seiten- und Vorderstrang, sowie die diffuse schwarze Körnung. Die hinteren Wurzeln sind frei.

Nonne sagt, dass die Marchi-Degenerationen uns an eine trophische Alteration denken lassen müssen, nicht aber an eine Funktionsschädigung der Nervenelemente. Er führt als Beweis diffuse Schollen, die an den hinteren Wurzeln bei ein Miliar- t. b. c., Endocarditis ulcerosa Verstorbenen an, die ähnlich denen sind, die er bei dem in Frage stehenden Prozesse gefunden hat und die nichts beweisen, als dass die Trophik des Rückenmarkes leidet.

Befunde an Weigert- und van Gieson-Präparaten ergaben entsprechend den Lückenfeldern Faserausfall, entsprechend den Herden zweiter Art beträchtliche Gliawucherung.

Autor nennt diesen Prozess myelomalacisch und nicht Myelitis, denn er fand keine Infiltration der Gefässwand und perivaskulärer Räume als Kriterium für die Entzündung. Nach *Nonne* ist die Lage einzelner Herde an gefässführenden Septen, oder um ein zentrales Gefäss in den Seitensträngen besonders hervortretend und hier bald in der Pyramidenbahn, bald in der Kleinhirnseitenstrangbahn zu finden. Das vorwiegende Befallensein der Seitenstränge des Halsmarkes, während diese vom mittleren Brustmarke an frei sind, dürfen in diesem Falle beweisend genug sein.

Die Gefässe der erkrankten Partien gehören dem Gefässgebiet der Arteria Vertebrospinalis posterior an, die ihre Endverästelungen, ihre Vereinigung mit den Intercostalarterien unter Bildung des tractus arteriosus postero-lateralis in der Höhe der vierten oder fünften Cervicalwurzel hat. (Diese Arterie liegt von sämtlichen Rückenmarksgefässen dem Herzen am nächsten, sodass im Blut zirkulierende Schädlichkeiten die von ihr versorgten Gebiete zunächst schädigen mussten. Aber gerade die Frühfälle Nonnes beweisen dem Verfasser die Unhaltbarkeit dieser Ansicht).

Eine Erklärung für das Verhalten des Prozesses zu den Gefässen war dem Verfasser nicht möglich, ohne hypothetisch zu werden. Doch scheint ihm die Bedeutung der Gefässe für den Prozess darin zu liegen, dass Gefässveränderungen der Wandung nicht unbedingt vorhanden sein müssen, wie es in den Fällen von Burr, Rothmann, Jacob, Moxter, Arning u. a. der Fall war.

Die Propagation des Prozesses lässt sich wie für diesen Fall leicht durch seine lange Dauer erklären, das Befallensein der Hinterstränge jedoch dadurch, dass die Blutversorgung für die einzelnen Segmente eine gewisse Selbstständigkeit besitzt.

Wohlwill (1921) untersuchte 20 Fälle von perniciöser Anämie, dabei 10 mit spinalen Herden. Er schildert das Zusammenkommen eines herdförmigen Degenerationsprozesses wie folgt:

„Das erste Stadium, das sog. Stadium der neurololytischen Schwellung der Nervenfasern (Schimazono) beginnt mit einer an umschriebener Stelle einsetzenden—namentlich bei gröberen Fasern—gewaltigen Kaliberzunahme des Achsenzylinders, der meist stärker als normal färbbar wird und zahlreiche Körper im Innern aufweist. Kleine Gliazellen dringen in die Nervenfasern ein und legen sich dem Achsenzylinder an.

Es folgt zunächst das Stadium der Verflüssigung, indem Achsenzylinder immer schwächer färbbar wird und dann Vakuolen aufweist. Die eingedrungenen Gliazellen zerstören und resorbieren die Zerfallsprodukte, wo diese gliöse Reaktion erheblich war, entstehen kleine Narben; weite Lücken, wo diese gering war, oder wo die neugebildeten Gliazellen wieder zugrunde gingen. Diese gesteigerten Abbauprozesse an der Markscheide führen zur Entblössung des Achsenzylinders, welcher dann der Waller'schen Degeneration verfällt. Diese segmentäre, auch am peripheren Nerven zu beobachtende Zerstörung kommt im Rückenmark zerstreut vor.

Die Glia kann alle Stadien der regressiven und progressiven Vorgängen aufweisen. Neben faserbildenden Zellen, kann man Riesenzellen finden, die ziemlich häufig regressive Veränderungen zeigen. Der Kern wird blass und strukturlos und nimmt abnorme Gestalten an. Das Plasma enthält granula und dunkel färbbare Bröckel, die als Kernpartikelchen zu deuten sind. Kleinere Elemente bilden keine Fasern, auch an solchen Zellen, sind regressive Veränderungen in Form geringerer Färbbarkeit von Kern und Plasma nachweisbar. Neben diesen Zellarten kommen Zellen, die die Eigenschaft amöboider Gliazellen haben, vor. Autor glaubt nicht wie *Henneberg*, es handle sich nur um Verhinderung der Proliferationsvorgänge, sondern um einen Nebeneinander von progressiven und regressiven Erscheinungen der Glia. Der Ausgang des Vorganges besteht in einer Einschmelzung der gliösen Scheidewände, indem Lücken übrig bleiben, wobei jede Lücke dem Querschnitt einer Nervenfaser entspricht. Seltener ist die Ausfüllung des gesamten leeren Raumes mit Gliafasern, wobei es dann zur Bildung der sog. sklerotischen Herde kommt.

Die Lückenfelder beweisen das Vorliegen des primären Prozesses, kompakte Degeneration wahrscheinlich das sekundäre. Unter den mannigfachen Gefässveränderungen ist die Wucherung der Intimazellen am häufigsten anzutreffen. Das Endothel der kleinen Kapilaren proliferiert, ihr Kern ist vergrössert und mit Chromatin beladen. Diese Veränderungen sah der Autor im Gegensatz zu Levys, Jakobs u. Moxters Erfahrungen nur auf die erkrankten Partien beschränkt, besonders auch im Gebiete der sekundären Degeneration. Gefässinfiltrate sind nicht selten, was auf den entzündlichen Prozess hindeutet.

Er lehnt mit Spielmeyer den Namen „funikuläre Myelitis“ ab,

betont aber, dass Gefässinfiltrate bei diesem Prozess vorkommen können.

3. Therapeutische Ergebnisse der Lebertherapie.

Einen neuen Auftrieb bekam die Forschung der Rückenmarkserkrankungen, die im Verlaufe der perniciösen Anämie beobachtet werden, nach Einführung der Lebertherapie. Bei 31 Fällen mit spinalen Störungen sahen *Minot* und *Murphy*, besonders in frischen Fällen, einen Rückgang von Ataxie und Parästhesien. In anderen Fällen sahen sie sogar ein Wiederauftreten normaler Sensibilität und Reflexe.

Im allgemeinen aber muss gesagt werden, dass die etwa in einem Drittel der Fälle hervorgerufenen Ausfallserscheinungen seitens des Nervensystems viel langsamer auf die Lebertherapie ansprechen als die übrigen Krankheitssymptome. Nach *Biberfeld* (1927) zeigen die kurze Zeit bestehenden Anzeichen der Rückenmarksläsion oft eine gewisse Rückbildung. Letztere bestand in Schwinden der Parästhesien, Wiederauftreten normaler Sensibilität, Besserung der Koordinationsstörungen, wofür *Biberfeld* die Zunahme der Muskelkraft verantwortlich macht. Aber länger bestehende Parästhesien, Zeichen einer Pyramidenunterbrechung, fehlende Reflexe kehrten nicht wieder. Auch organische Hirnveränderungen, wie psychische Veränderung bleiben unbeeinflusst. *Biberfeld* erklärt dann, dass „die Resistenz der nervösen Störungen gegenüber einer das Blutbild rasch günstig beeinflussenden Therapie der Auffassung *Minnich*'s entspricht, dass die Spinalerkrankung vom Grade der Anämie unabhängig sei.

Curschmann hat 230 Fälle, von denen in 90% der Fälle sich Symptome von Rückenmarksstörungen zeigten, untersucht. Er kommt zum Schluss, dass die Lebertherapie die funikuläre Myelitis nicht beeinflusst, ja es sogar Fälle gibt, in denen trotz Kompensation des Blutschadens das spinale Syndrom rasch fortschreitet. Der Autor hat bisher noch keinen Fall von perniciöser Anämie gesehen, in dem die sensiblen-, motorischen- u. Reflexstörungen durch die Lebertherapie einwandfrei gebessert wurden. „Diese Erfahrungen sprechen daher nicht für die Auffassung *Minnich*'s, dass Myelitis und Anämie koordiniert und Folge derselben Noxe sind", die einmal mehr das Blut, einmal mehr das Rückenmark und ein drittes Mal beide gleichzeitig und gleich stark ergreift. Diese Erfahrungen sprechen nicht für *Henneberg*'s Auffassung, Anämie sei Ursache der Rückenmarksveränderungen. Es sind also zwei Arten von Beobachtungen vor uns. *Curschmann, Morawitz, Naegeli* sahen keine Besserung des spinalen Syndroms bei der perniciösen Anämie durch die Lebertherapie. Andere Forscher wie *Frank, Krause, Heeres* u. a. berichten über ein Versagen der Lebertherapie, ja in einigen Fällen sind sogar Verschlimmerungen beobachtet worden.

Schilling bringt einen günstig beeinflussten Fall von Rückenmarksschädigung bei der perniciösen Anämie durch die Lebertherapie. Der Kranke, der Hinterstrangsstörung aufwies, zeigte erhebliche Besserungen seiner Ausfallserscheinungen nach entsprechender Lebertherapie.

Deml, Bubert, Jensen, Lottig, Pal, Solms, Wolff, Sulzmann u. a. berichten ebenfalls über Besserung objektiver Symptome seitens des

Rückenmarks, sowie Rückkehr der Reflexe, Schwinden der Gangstörung und der Ataxie.

Lottig berichtet über 9 Fälle von perniciöser Anämie mit Rückenmarkausfallserscheinungen. In 6 von den 9 Fällen wurden Besserungen beobachtet, welche bestanden in:

1) Die Hinterstrangsstörungen scheinen im weiteren Masse besserungsfähiger zu sein als die Seitenstrangsstörungen. Dass die spastischen Erscheinungen überhaupt nicht besserungsfähig seien, ist nicht richtig. Einen Rückgang der spastischen Erscheinungen beobachteten in seltenen Fällen schon *Minnich* und *Murphy*.

2) Frische, medulläre Störungen sind wohl besser zu beeinflussen als länger bestehende. Diese Besserung beginnt sich erst dann zu zeigen, wenn die Regeneration des Blutes ein gewisses Stadium erreicht hatte. Bis zu diesem Stadium sind noch Verschlimmerungen des spinalen Syndroms durch ihn beobachtet worden.

Bei Unterbrechung der Lebertherapie sah *Lottig* leicht Rezidive auftreten, mitunter Verschlimmerung der nervösen Symptome. Eine solche Verschlimmerung ist auch beobachtet worden, wenn die Lebertherapie mit geringer Dosis durchgeführt wurde. *Lottig* erklärt, dass „er sich zu einem gemässigten Optimismus bekennen muss, der die genügsam bewiesenen therapeutischen Möglichkeiten der Leberdiät bezüglich der funikulären Spinalerkrankung anerkennt". Nur wenige sind es, die durch die Leberdiät von ihren nervösen Symptomen ganz befreit werden konnten. „Alle diese Fälle, sogar mit zum Teil gebesserten Rückenmarksstörungen, stehen immer noch viel schlechter und gefährlicher, als die Insulinabhängigen Diabetiker" .

Meulengracht (1933) berichtet über 28 Fälle von perniciöser Anämie mit Rückenmarkserscheinungen, wobei nach Behandlung mit Leberextrakt Verschlimmerungen der spinalen Symptome auftraten. Bei Behandlung mit Magen wurde in 20 Fällen und nur in 2 Fällen bei Leberbehandlung eine Besserung beobachtet. Er verordnet daher 20 — 30 g. getrockneten Magens pro die, vorher 200 gr. Leber (Unterdosierung)!

4. Zusammenfassung.

Als Zusammenfassung sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1) Lässt sich eine bestimmte Lokalisation der Degenerationsherde im Rückenmark bei perniciös-anämischen Patienten mit Rückenmarkserscheinungen eruieren?

Das klinische Bild der Rückenmarksstörungen ist durch eine eigentümliche Mischung von Hinterstrang- und Seitenstrangsymptomen ausgezeichnet. Die Herde liegen am häufigsten in den Hintersträngen, seltener in den Seitensträngen, Pyramidenseiten- u. Pyramidenvorderstränge und Kleinhirnseitenstrangbahnen.

Die graue Substanz bleibt meist frei.

2) Welche ist die Beziehung der perniciös-anämischen Blutkrankheit und der Rückenmarkserscheinungen?

Das Blut und das Nervengewebe wurden durch die noch unbekannte Noxe gleichzeitig geschädigt. Nicht selten gehen die Veränderungen am Nervensystem denjenigen des Blutes sogar lange Zeit voraus. Die spinalen Symptome können mitunter darauf hinweisen, dass eine perniciöse Anämie bei den Betreffenden vorliegt.

3) Leber- u. Magentherapie und die Beeinflussung derselben auf die Rückenmarkserscheinungen bei der perniciösen Anämie?

Solange noch der Achsenzylinder intakt ist können die Rückenmarkausfallserscheinungen durch die Lebertherapie teilweise rückgängig gemacht werden. Im typischen vollausgebildeten Fall findet sich pathologisch-anatomisch ein vollständiger Schwund des Achsenzylinders in den erkrankten Bezirken. Es ist unmöglich, dass zugrunde gegangene Fasern, die durch Zerstörung des Achsenzylinders ihre Funktion verloren haben, wieder funktionstüchtig werden. Im allgemeinen sind die Resultate der Besserung der Rückenmarkserscheinungen gegen die Hämopoötischen Symptome bei der Lebertherapie stark im Hintergrund. Besserung, bezw. Schwinden der Parästhesien und der Koordinationsstörungen durch die Lebertherapie ist wahrscheinlich auf das Zurückgehen der lymphocytären Infiltration zurückzuführen. Ist bereits ein Achsenzylinderschwund eingetreten, so können die Rückenmarksstörungen nicht wieder zurückgehen.

Die Salzsäure dient eher als prophylaktisches Mittel in denjenigen Fällen wo die Spinalen Erscheinungen noch frisch sind.

Am Schlusse dieser Arbeit ist mir die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor, *Dr. R. Bing,* für die Ueberlassung des Themas und Anregungen zu dieser Arbeit, geziemend zu danken.

Literaturverzeichnis.

1884. *Lichtenstern* Dtsch. med. Wochenschrift S. 849.
1887. *Bäumler, Anna:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XL S. 443.
Lichtheim Verhandl. des VI Congresses für innere Medizin S. 84.
1889. *v. Noorden* Charitè-Annalen.
1890. *Lichtheim* Zentralbl. für allg. Pathologie u. path. Anat. Bd. I. S. 20.
1892/3. *Minnich:* Ztschr. f. klin. Med. Bd. XXI. S. 25 u. 264. Bd. XXII. S. 60.
1892. *v. Noorden* Charitè-Annalen.
Eisenlohr Dtsch. med. Wochenschr. 49.
v. Leyden Zeitschr. f. klin. Med. (chron. Myelitis).
1893. *Nonne* Westphals Archiv. f. Psych.
1894. *Bowmann* Brain. part. LXVI. p. 198.
1895. *Nonne* Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. VI S. 313.
Rothmann Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. VII. S. 171.
Petren Referat. Neurolog. Ctblatt.
1896. *Nonne* Neuorolog. Centralbl. No. 3. S. 137. (Ref.)
Teichmüller Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. VIII. S. 385.
1897. *v. Voss* Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LVIII. S. 489.
1898. *Bödeker J. u. Juliusberger O.* Arch. f. Psych. Bd. 30. S. 372.
1899. *Jacob P. u. Moxter* Arch. f. Psych. Bd. 32. S. 169.
1900. *Marburg, Otto* Wiener Klin. Wschr. No. 29.
Nonne Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XIX.
1902. *Preobrajensky* Neurol. Centralbl. S. 727.
1904. *Henneberg* Neurolog. Zbl. S. 334.
1905. *Henneberg* Arch. für Psych., Bd. 40 S. 224.
1906. *Mosse u. Rothmann* Dtsch. med. Wschr. No. 4.
1908. *Nonne u. Fründ* Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 15.
Gruiker Journ. of the Americ. Medic. Association.
1909. *Siemerling* Archiv. f. Psych. Bd. 45.
1911. *Bromwell* British Medical Journal 1911.
1912. *Richter* Berl. klin. Wschr. No. 42.
Wratsch Neurol. Centralbl. No. 11—12. S. 695.
1913. *Levy* Neurolog. Zbl. No. 19.
1920,9. *Curschmann* Med. Klin. No. 46. S. 1767.
1924. *Henneberg* Zbl. Neur. Bd. 36. S. 257.
1927. *Biberfeld* Dtsch. Med. Wschr. No. 50/51.
Rosenow Klin. Wschr. No. 33.
Schottmüller Münch. Med. Wschr. No. 31 u. 38.
Pal Med. Klin. No. 46.
1928. *Schilling* Klin. Wschr. No. 19.
Jungmann Klin. Wschr. No. 10.
Sonnefeld Dtsch. Med. Wschr. No. 6.
Engel Med. Klin. No. 6.
Natanson Dtsch. Med. Wschr. No. 18.
Solms u. Kanisch Fortschr. der Therapie. No. 13.

1928. *Pal* Wiener klin. Wschr. S. 158.
Wolff W. Med. Klin. No. 43. S. 1673.
Kannisch Klin. Wschr.
Frank Klin. Wschr.
1929. *Schottmüller* Münch. Med. Wschr. No. 31 S. 1281.
Schulten Münch. med. Wschr. No. 31.
„ Klin. Wschr. No. 39.
Krause Klin. Wschr. S. 2177.
Morawitz Handbuch von Bergmann-Stähelin.
1930. *Lottig* Münch. med. Wschr. No. 20. S. 858.
Pineas Dtsch, med. Wschr.
1931. *Bodechtel* Zeitschr. Neur. Bd.137.
1934. *Mester* Med. Klin.
Lewandowsky Handbuch der Neurologie.
Rheinboldt Arch. für Psych. Bd. 35, S. 44.
Bickel Arch. für Psych. Bd. 53, S. 1106.
Kaufmann E. Arch. für Psych. Bd. 53, S. 23

Zentrablblatt für die ges. innere Med. (Kongresszentralblatt)
1912. Bd. I, S. 387. Bd. III, S. 640
1913. Bd. VI, S. 78. Bd. VII, S. 198, 588, 695
1920. Bd. XIV, S. 496, 334
1921. Bd. XV, S. 271. 439. Bd. XVII, S. 511, 287
Bd. XVIII, S. 406. Bd. XX, S. 333
1922. Bd. XXI, S. 226, 227. Bd. XXII, 487. Bd. XXIV, S. 400
1923. Bd. XXVII, S. 117
1924. Bd. XXXIV, S. 235, 357
1926. Bd. 40, S. 72, 612
1927. Bd. 44, S. 336, 651. Bd. 45, S. 68, 403, 187
1929. Bd. 52, S. 641. Bd. 53, S. 853. Bd. 54, S. 792, 144
1930. Bd. 56, S. 497. Bd. 58, S. 226, 228
1933. Bd. 68, S. 368. Bd. 71, S. 620
1934. Bd. 73, S. 217, 363, 437, 662. Bd. 74, S. 153
Bd. 76, S. 162. Bd. 77, S. 565.

Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk.
1913. Veränderung des Zentralnervensystems bei p. A. Bd. 46, S. 299.
Erkrankrankungen des Zentralnervensystems im Verlaufe der p.A. Bd. 47/48, S. 10.
1921. Zum Kapitel der pathol.-anat. Veränderungen bei p. A. Bd. 68/69, S. 438.
1922. Zur Kenntnis der Strangentartung des Rückenmarks bei p. A. Bd 73, s. 280.
Familiäre Spinalerkr. bei fam. Biermerscher A. Bd. 90, S. 201.
Biermersche Anämie, Bd. 105, S. 205.
1929. „ „ „ 111, „ 151.

Berichtigungen.

Seite	9,	Reihe	29	lies	Art	statt	art
„	11,	„	3	„	hyalin	„	Myalin
		„	24	„	Fehlen	„	fehlen
		„	43	„	anderen	„	andern
„	18,	„	40	„	den	„	dem
„	19,	„	28	„	gröberen	„	früheren
„	20,	„	22	„	an	„	ein